

Pathogenic Bacteria in Foods of Animal Origin Source and their Resistance to Many Drugs: Risk Factors and Attempt to Avoid them

Lubna Abdulazeem¹

Rana A. Ghaleb²

Farah Tareq Al-Ala³

1. DNA Research Center, University of Babylon albayatilubna@yahoo.com
2. College of medicine, University of Babylon , rana.a.ghaleb@gmail.com
3. College of Science, University of Babylon , alallaq.farah@gmail.com

Article Information

Submission date: 11 /5 / 2020

Acceptance date: 21 /5/ 2020

Publication date: 31/ 6 / 2020

Abstract

Most of the foodborne microbial diseases are linked to foods of animal origin such as milk, meat, and poultry usually have toxic and infectious nature, caused by bacteria, viruses, fungi, parasites and chemical materials that inter to the human body by contaminated food and water. Nowadays, the presence of (MDR) multi-drug resistant pathogens in foods is becoming an increasingly concern about public health in all worldwide due to the excess of antimicrobial drugs in the feed of animal. The MDR pathogens can enter in to the food chain and formation a big danger to both animals and consumers. MDR pathogens causing infections are no care due to their resistance to various type of antibiotics, primarily cephalosporin and carbapenems and to their (ESBL)- extended-spectrum beta-lactamase producing capability. In addition, foods of animal origin and environments related to the food can be likely vehicles and spreading of gene of multi-drug resistance, which accelerates the expansion of global antibiotic resistance. This paper reviews the role of animal origin food as a vehicle for MDR pathogens, stressing the contribution processes of food, environments, and storage conditions in spread and reduction of (AMRs) antimicrobial resistances. Controlling on growth of MDR microorganisms and limiting the transmission/expression of AMR genes in the ecosystems of food could be an effective reducing pathway, putting the focusing efforts on food processes as a part of the AMR in foods. Biological protective cultures are also used as a promising and environmentally friendly technic to reduce the incidence of MDR pathogens, though caution is taken as microbial starters and probiotics can also carry AMR. Finally, applying Whole Genome Sequencing (WGS) and predictive microbiology, within a Risk Assessment framework, is key to get insight into those mechanisms and conditions along the food chain favoring or reducing AMR.

Keywords: MDR, ESBL, AMRs,WGS

Abbreviation

MDR: mult- drug resistance, ESBL: extended-spectrum beta-lactamase

AMRs: antimicrobial resistances, WGS: whole genome sequencing

البكتريا الممرضة في الأغذية ذات الإصل الحيواني ومقاومتها للعديد من الأدوية:

عوامل الخطر ومحاولة تجنبها

فرح طارق العلاق³

رنا اياد غالب²

لبنى عبد العظيم البياتي¹

مركز ابحاث الحمض النووي-جامعه بابل

كلية الطب-جامعه بابل

كلية العلوم-جامعه بابل

الخلاصة

عادة ما تكون مسببات المرض المنقولة بالغذاء ذي الأصل الحيواني مثل الحليب واللحوم والدواجن ذات طابع معد أو سمي، وتتسبب فيها بكتريا أو فيروسات أو فطريات أو طفيليات أو مواد كيميائية تدخل جسم الانسان عن طريق الغذاء أو الماء الملوثين. وفي الوقت الحاضر ترتبط معظم الأمراض الميكروبية المنقولة بالغذاء بواسطة هذه الاغذية. أصبح وجود مسببات الأمراض المقاومة للعديد من الأدوية (MDR) في الأطعمة مصدر قلق متزايد للصحة العامة في جميع أنحاء العالم بسبب الإفراط في استخدام الأدوية المضادة للميكروبات في علف الحيوانات. ويمكن لمسببات الأمراض المعدية والمقاومة للعديد من الادوية أن تدخل السلسلة الغذائية وتؤدي لفرض خطر كبير على كل من الحيوانات والمستهلكين. إن مسببات الأمراض المعدية المقاومة للعديد من الأدوية المتعددة التي تسبب العدوى غير قابلة للعلاج بسبب مقاومتها للمضادات الحيوية المختلفة، وبشكل رئيسي السيفالوسبورين والكاربابينيم وقدرتها على إنتاج طيف بيتا لاكتاميز (ESBL). بالإضافة إلى ذلك، يمكن للأغذية ذات الأصل الحيواني والبيئات ذات الصلة بالأغذية أن تكون على الأرجح وسائل لنشر الجينات المقاومة للعديد من الأدوية، مما يسرع من ازدهار المقاومة العالمية للمضادات الحيوية. نستعرض في هذا المقال دور الأطعمة ذات الأصل الحيواني كوسيلة لمسببات الأمراض المقاومة للعديد من الأدوية MDR، وتؤكد على مساهمة العمليات الغذائية، البيئات و ظروف التخزين في نشر وتقليل المقاومة للمضادة الميكروبية AMRS. يمكن أن يكون التحكم في نمو الكائنات الحية الدقيقة المقاومة للعديد من الأدوية MDR والحد من انتقال / التعبير عن AMR وهي جينات مقاومة لمضادات الميكروبات في النظم البيئية للأغذية، مع التركيز على العمليات الغذائية بوصفها جزءا من حل المقاومة المتعددة للمضادات الميكروبية AMR في الأطعمة. تعد المزارع الحيوية أيضًا تقنية واعدة وصديقة للبيئة لتقليل حدوث مسببات الأمراض المعدية ذات المقاومة للعديد من الأدوية MDR، على الرغم من توخي الحذر حيث يمكن أن تبدأ العوامل الميكروبية والبروبيوتيك من حمل AMR أيضًا.

وأخيرًا، بعد تطبيق تسلسل الجينوم الكامل (WGS) وعلم الأحياء الدقيقة التنبئي، في إطار تقييم المخاطر، أمرًا أساسيًا للحصول على نظرة ثاقبة إلى تلك الآليات والظروف على طول السلسلة الغذائية والتي تقلل من وجود AMR أو الحد منه.

الكلمات الدالة: الامراض المتعددة المقاومة للادوية، الجينات المقاومة للادوية، مسببات المرض المنقولة بالغذاء.

المقدمة

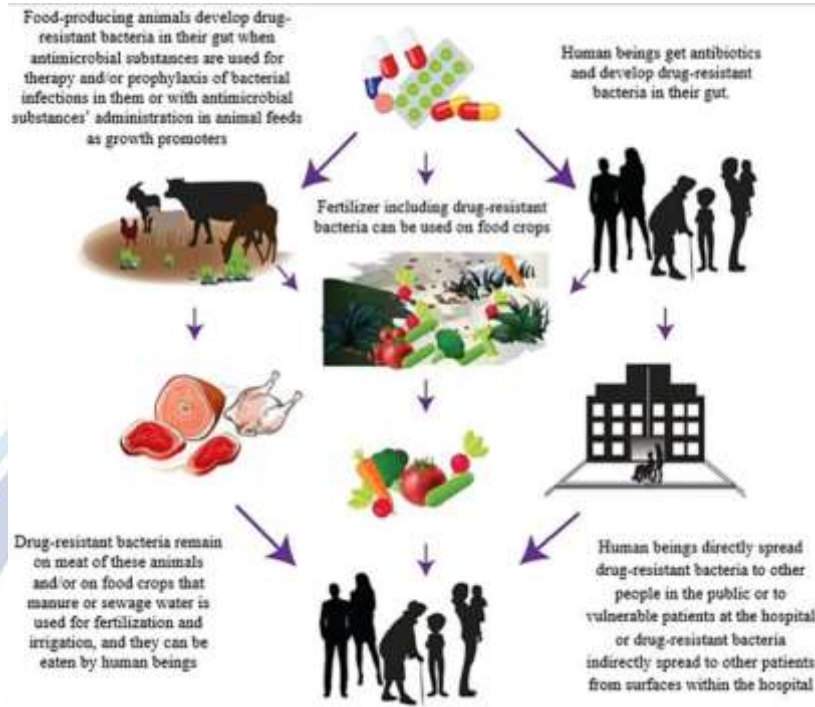
مقاومة الممرضات للعديد من المضادات الحيوية هي قدرة الكائن الحي الدقيق على تحمل مفعول المضاد الحيوي، وكان ظهور مسببات الأمراض المقاومة للعديد من الأدوية (MDR) واحدا من أكثر مشاكل الصحة العامة خطورة في العقود الماضية، بالإضافة إلى حدوث عدوى المستشفيات مع ارتفاع معدلات الوفيات بسبب انتشار المسببات المرضية ESKAPE [*Enterococcus (E.) faecium*, *Staphylococcus aureus (S.)*, *Acinetobacter (A.) baumannii*, *Klebsiella (K.) pneumoniae*, *Pseudomonas (P.) Aeruginosa*، وأنواع *Enterobacter* التي يمكن أن "تهرب" من تأثير المبيدات الجرثومية لأنواع أو فئات متعددة من المضادات الحيوية] في كل من البشر والحيوانات [1],[2],[3]، أحدثت التحديات مثل السلالات المنتقلة المقاومة للكولستين (mcr) ونيودلهي (NDM-1 metallo-β-lactamase) (1-، سلالات مستعمره في الحيوانات المنتجة من الغذاء (FPA) و التي تظهر بوصفها خزانات لمقاومة الكولستين والمضادات الحيوية β-lactam بما في ذلك مقاومة المضاد الحيوي كارباينيم بوصفه ملاذا أخيرا على التوالي في الوقت الحاضر [4],[5],[6]. يختلف حدوث الأمراض الناتجة باختلاف الأنواع البكتيرية، والمجموعات المقاومة للمضادات، والأكثر من ذلك كله الموقع الجغرافي في العالم. وفقاً لتقرير مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها (CDC) في عام 2013، مات ما لا يقل عن 23000 شخص من أكثر من مليوني شخص مصاب ببكتيريا مقاومة للعديد من المضادات الحيوية كل عام في الولايات المتحدة الأمريكية، وكانت العوامل المسببة للمرض في تلك المعدلات المتزايدة بسرعة في الغالب هي *S. aureus* المقاومة للميثيسيلين (MRSA)، و *E. faecium* المقاومة للفانكوميسين (VRE)، و *P. aeruginosa* المقاومة للفلوروكينولون [7],[8]. علاوة على ذلك، أظهرت بيانات الشبكة الأوروبية لمراقبة المقاومة للعديد من مضادات الميكروبات (EARS-Net) أن مستويات عالية من مقاومة المضادات الحيوية لا تزال في الاتحاد الأوروبي (EU) للعديد من الأنواع البكتيرية، وكانت نسبها أعلى بشكل عام في جنوب وشرق أوروبا عن في شمال أوروبا بين عامي 2014 و 2017. على سبيل المثال، تم الإبلاغ عن أكثر من ثلث الالتهاب الرئوي المقاوم لواحده على الأقل من مجموعات المضادات الحيوية من الأمينوغليكوزيدات، السيفالوسبورينات، الفلوروكينولونات، والكارباينيم. إلى جانب ذلك، تم تحديد المقاومة المشتركة لـ *E. coli* و *K. pneumoniae* للعديد من المجموعات المضادة للميكروبات عن طريق إنتاج طيف بيتا لاكتاماز (ESBL) واسع الطيف. في حين تم الإبلاغ عن نسبة المقاومة للكارباينيم من *K. pneumoniae* بما يقرب من 10%، إلا أنها كانت بنسب أعلى بالنسبة لـ *A. baumannii* و *P. aeruginosa*، بما في ذلك زيادة كبيرة من 10.4% في عام 2014 إلى 14.9% في عام 2017 لمرض *E. faecium* المقاوم للفانكوميسين. وبالمثل، فإن انتشار جينات mcr-1 المنقولة بالبلازميد و blaNDM لا سيما في سلالات *E. coli* قد قوض الفعالية المضادة للميكروبات المقاومة للكوليسيتين والكارباينيم. وقد أدى ذلك إلى فشل العلاج بسبب نقص البدائل العلاجية الفعالة للأمراض

الميكروبية. على العكس من ذلك، على الرغم من استمرار حالة المقاومة لعزل MRSA، فقد تم الإبلاغ عن انخفاض من 19.6% في 2014 إلى 16.9% في 2017 [9]. زاد وجود مسببات الأمراض المعدية و المقاومة للعديد من الأدوية في الأطعمة ذات الأصل الحيواني مثل الحليب واللحوم والدواجن بشكل كبير خلال السنوات القليلة الماضية. الأهم هو قدرتها على التطور لاكتساب خصائص جديدة، خاصة مقاومتها للعديد من الأدوية.

لم تكن مسببات الأمراض المعدية المتعددة الأبعاد الناشئة حديثاً معروفة من قبل لصناعة أغذية الحيوانات الأصل، حيث لم تتوفر سوى تقارير قليلة عن وجودها في الأطعمة ذات الأصل الحيواني، لكن الظروف البيئية تغيرت مع ظهورها وانتشارها في الأطعمة ذات الأصل الحيواني بسبب الإفراط في الاستخدام الأدوية المضادة للميكروبات في FPA؛ وهكذا، فإن البكتيريا الحيوانية المنشأ MDR قادرة على الوصول إلى القناة المعوية للبشر [10],[11]، لذلك، على الرغم من أن هناك قبولاً بأن انتقال مسببات الأمراض المقاوم للعديد من الأدوية يحدث بشكل أساسي من شخص مصاب إلى أشخاص آخرين، لم تعد العدوى البكتيرية شديدة المقاومة تقتصر على العدوى المكتسبة في المستشفى لأن الأطعمة ذات الأصل الحيواني غالباً ما تكون ملوثة بمسببات MDR، ومن ثم، بدأ في أن يصبح المصدر المحتمل لتعرض ليس فقط للمجموعات عالية الخطورة مثل المرضى المعرضين للخطر من خلال الاستهلاك والتعامل المباشر مع تلك الملوثات، ولكن أيضاً لجميع الجمهور [7]. [12]. إن الوعي بالمخاطر المحتملة للممرضات المقاومة للعديد من مضادات الميكروبات (AMR) بسبب شدة الأمراض التي قد تسببها تلك المسببات هو مصدر قلق متزايد لصناعة الأغذية، مما قد يؤدي إلى فقدان ثقة المستهلك ومن ثم انخفاض الطلب على الأطعمة ذات الأصل الحيواني. من هذا المنظور، فإن العدد المتزايد من مسببات الأمراض المعدية والمقاوم للعديد من الأدوية في الأغذية ذات الأصل الحيواني لا يفرض عبئاً كبيراً على صناعة الأغذية العالمية فحسب، بل يتسبب أيضاً في خسائر اقتصادية كبيرة ولكن يمكن تجنبها. لذلك، فهناك حاجة ملحة لفهم أفضل لعوامل الخطر على طول السلسلة الغذائية، تم تصميم هذه المراجعة لتسليط الضوء على دور الأطعمة ذات الأصل الحيواني بوصفها وسيلة لتقشي الممرضات المقاومة للعديد من المضادات الحيوية الخاصة بالبكتيريا، بما في ذلك طرق التلوث المحتملة لمسببات الأمراض المعدية المقاومة للعديد من الأدوية MDR واقتراح إطار تقييم المخاطر (RA) أساساً للدراسة. وتركز المراجعة أيضاً على أساليب التخفيف منها مثل إمكانية استخدام المزارع الحيوية لمنع و / أو السيطرة على حدوث مسببات الأمراض المعدية المقاومة للعديد من الأدوية MDR في الأطعمة، ومن ثم مكافحة هذا التهديد المتزايد من خلال الحد من نمو مسببات الأمراض والحد من نشر جينات المقاومة المضادة للبكتيريا في البيئة الغذائية.

دور الأطعمة ذات الأصل الحيواني في مقاومة الممرضات للعديد من الأدوية وخطرها على المستهلك:

ان تلوث الاغذية بالمكروبات المقاومة للعديد من الادوية تمثل تهديد للصحة العامة فمن أجل السيطرة على انتشار أمراض MDR في الأطعمة ذات الأصل الحيواني، يجب اولاً تحديد مصادر التلوث. هناك العديد من الطرق المعقدة لانتقال هذه البكتيريا المقاومة و / أو جينات AMR على طول السلسلة الغذائية. ومع ذلك، لم يتم حتى الآن تقدير المساهمة النسبية للأغذية في العبء العالمي للعدوى الناجم عن مسببات الأمراض المعدية للأدوية المتعددة [13]. يُعرف الإنتاج الحيواني وتربية الأحياء المائية بالقطاعات الأولية حيث يتم استخدام الغالبية العظمى من المضادات الحيوية [14]، يؤدي الاستخدام المفرط أو سوء التطبيق للأدوية المضادة للميكروبات للعلاج والوقاية من الالتهابات البكتيرية في FPA أو مع استخدامها في الأعلاف الحيوانية بوصفها محفزات للنمو لإنتاج الاغذية ذات الاصل الحيواني الى تطوير MDR في مسببات الأمراض في أثناء إنتاج الماشية [10], [15], [16], [17]. قدم van Boeckel وآخرون (2015) [18] أول خريطة عالمية لاستهلاك المضادات الحيوية في الثروة الحيوانية وقدم تقديراً أساسياً لأهميته العالمية في المستقبل. من المقبول الآن بشكل عام أيضاً استخدام المزيد من المضادات الحيوية في FPA أكثر من الكمية المعطاة في البشر [8]. وقد أدى هذا بشكل لا مفر منه إلى ظهور بكتيريا مقاومة للأمراض في أمعاء الحيوانات، ويسبب مقاومتها للمضادات الحيوية العلاجية الشائعة الاستخدام، قد تسبب هذه البكتيريا التهابات لها خيارات علاجية محدودة. وبعبارة أخرى، في كل مرة يتم فيها إعطاء المضاد الحيوي، الذي لا يحتاج إليه، لـ FPA، فإنه يخلق خطر تطور عدوى مقاومة في البشر في المستقبل القريب [19], [20], [21]. وإلى جانب ذلك، يمكن أن تصل مسببات الأمراض المعدية للأدوية المقاومة للعديد من الادوية في المحاصيل والنباتات عن طريق السماد الملوث أو مياه الصرف الصحي المستخدمة في الإخصاب والري (Figure 1) [22], [23], [24]. في هذا الصدد، قدم تقرير حديث نشرته الهيئة الأوروبية لسلامة الأغذية (EFSA) والمركز الأوروبي للوقاية من الأمراض ومكافحتها (ECDC) دليلاً علمياً على وجود صلة بين استخدام المضادات الحيوية في إنتاج الماشية و AMR في مسببات الأمراض المنقولة بالغذاء [25]. وقد ثبت أيضاً أن استخدام الجيل الثالث والرابع من السيفالوسبورينات لعلاج عدوى الإشريكية القولونية *E. coli* في الماشية كان مرتبطاً بمقاومة الإشريكية القولونية الموجودة في البشر للأدوية، بالإضافة إلى ذلك، فإن السالمونيلا المقاومة للسيبروفلوكساسين، وماكوليريدس وسلالات كامبيلوباكتر المقاومة للفلوروكينولونات كانت في ارتفاع لدى (FPA) [26], [27] (شكل 1).

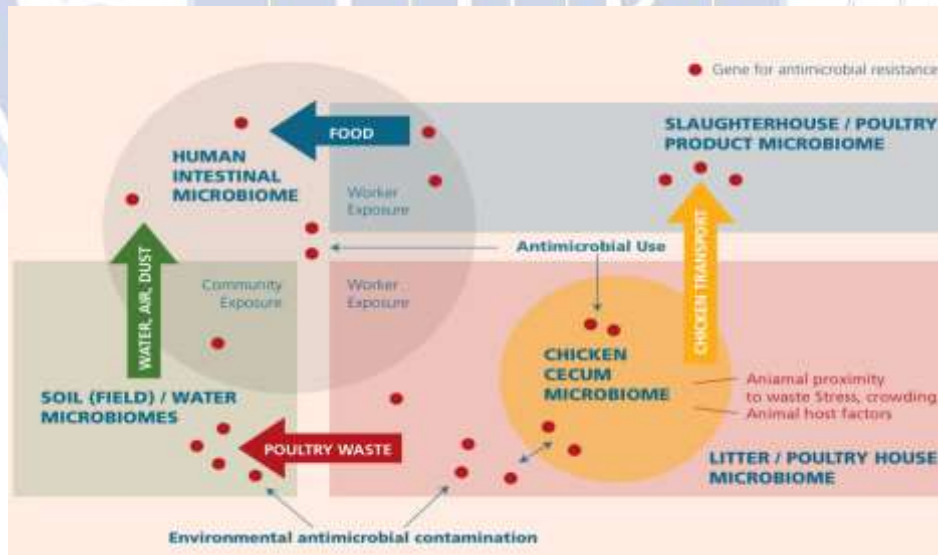


شكل 1: انتشار الممرضات المقاومة للمضادات من خلال الاغذية

انتقال الميكروبات المقاومة للمضادات ودور السلسلة الغذائية في ذلك:

تعرف السلسلة الغذائية بانها مخطط وهمي متصلس يعبر عن انتقال المادة والمواد الغذائية والطاقة من كائن حي الى اخر في بيئة ما. وتعد السلسلة الغذائية واحدة من القوى الدافعة الرئيسية في انتقال MDR بسبب حقيقة أن الأطعمة ليست معقمة وعادة ما تتسبب في تلوث ميكروبيولوجي أو يمكن أن تصبح ملوثة في مراحل محددة على طول السلسلة الغذائية (أي التلوث المتبادل ، إعادة التلوث)[28]. في الواقع، يمكن للسلسلة الغذائية أن تعمل معزلاً لنشر MDR، مما يسمح للبقاء على قيد الحياة أو حتى زيادة مسببات MDR. لا يعد انتقال MDR حصرياً للأغذية ذات الأصل الحيواني أو الأسماك، فقد تحتوي الأطعمة النباتية أيضاً على الكائنات الحية الدقيقة MDR حيث يمكن أن تكون الخضار ملوثة أثناء الإنتاج الأولي، بسبب المياه الملوثة بمواد برازيه من تدفق المزارع المحيطة. بشكل عام، لا تكون مسببات الأمراض متكررة في الأطعمة، وينشأ الخطر الرئيسي من الانتشار الواسع للكائنات الدقيقة المسببة للأمراض التي يمكنها نقل جينات AMR إلى الأنواع الميكروبية الأخرى، بما في ذلك مسببات الأمراض المنقولة بالغذاء. من الجيد توثيق الجينات المشفرة للمقاومة التي يمكن أن تنتقل بين البكتيريا المختلفة في FPA وأيضاً منها إلى البكتيريا في الأطعمة والبشر عن طريق نقل الجينات

الأقفي (أي التحول، الاقتران، والانتقال) [14],[15],[29],[30]. وفي دراسة، تم العثور على جين مقاومة للجنتاميسين متطابقة في *Enterococcus* spp. معزولة من FPA، والأغذية بالتجزئة، والبشر من مناطق مختلفة جغرافياً [31] والتي يمكن قبولها أيضاً بوصفها نتيجة دامة لنشر الجراثيم *Enterococcus* spp. المقاومة للجنتاميسين. من FPA إلى البشر عبر السلسلة الغذائية. [32] أظهر أيضاً أن العناصر المتحركة التي تحتوي على *mcr-1* و *blaNDM* التي اكتسبتها سلالات FPA هي طرق انتقالها إلى أغذيتنا ثم من الأطعمة إلى البشر، بعد العثور على البلازميدات الحاملة من *mcr-1* و *blaNDM* في الأطعمة وفي العزلات السريرية. بالإضافة إلى ذلك، تم الإبلاغ عن جينات *mcr-1* متطابقة في الخزائير الصحية بنسبة 21% عند الذبح، و 15% من لحم الخنزير ولحم الدجاج المسوق، و 1% من المرضى في الصين في عام 2016 (Yi-Yun *et al.*, 2016) من ناحية أخرى، لا يقتصر نقل الجين AMR على الخلايا الحية فقط؛ على العكس من ذلك، فإن الخلايا المجهدة أو المعطلة جزئياً قادرة على منح مقاومة للكائنات الحية الدقيقة الأخرى، بما في ذلك مسببات الأمراض، أو الكائنات الحية الدقيقة بشكل عام، وبعد الابتلاع، يتم تعبئتها إلى الكائنات الحية الدقيقة المعوية لدى البشر عن طريق نقل الجين المذكور أعلاه [14]. على الرغم مما سبق، يجب ألا نضيق أصل المقاومات للأدوية على الإنتاج الأولي حيث يمكن للسلسلة الغذائية أن تولد مقاومات في حد ذاتها. وقد ثبت أن الضغط الذي يمارسه الاستخدام الواسع للمبيدات الحيوية لإنتاج الغذاء مثل المطهرات والمواد الحافظة والمواد الكيميائية الأخرى أو حتى الظروف البيئية والعمليات المطبقة عن طريق سلسلة توزيع الأغذية يؤدي إلى تكيف المجموعات الميكروبية عن طريق تطوير المقاومة العابرة [34],[35]. واحد الأمثلة على انتقال جينات ال AMR من الحيوان للإنسان هو انتقالها في نظام إنتاج الدواجن. (شكل 2)



شكل 2: الاطار العام لانتشار جينات المقاومة للأدوية في نظام إنتاج الدواجن

انتقال مسببات المرضية المقاومة للأدوية المنقولة بالغذاء من المزرعة إلى الشوكة:

إن طرق انتقال مسببات الأمراض المنقولة عبر الغذاء والمقاومة للعديد من الأدوية على طول السلسلة الغذائية وكيفية وصولها إلى المستهلكين ليست واضحة في الوقت الحاضر. إن أهمية الآليات المذكورة أعلاه فيما يتعلق باحتمال أن تنشأ مسببات الأمراض المقاومة في الإنتاج الأولي وتنتشر عن طريق السلسلة الغذائية غير معروفة أيضًا. ومع ذلك، فمن المعقول اعتبار مسببات الأمراض المقاومة للعديد من الأدوية في مرحلة غذائية مبكرة جدًا (أي الإنتاج الأولي) يمكن أن تدخل وتبقى في النظم الغذائية و (إعادة) تلوين و / أو البقاء و / أو النمو في الغذاء أو بيئات الغذاء مما يؤدي وجود كل من الطعام الخام والمنتجات الجاهزة للأكل في مرحلة الاستهلاك ملوثة مسبقًا (شكل 1) [12],[14]. على الرغم من أن استخدام تقنيات الحفظ و / أو تقنيات تصنيع الأغذية (أي مفهوم تكنولوجيا العقبة) يمكن أن يلعب دورًا مشابهًا للدور الموجود لمسببات الأمراض غير المقاومة عن طريق تثقيف السكان لتقليل المخاطر [14],[36],[37]، تم اقتراح أن الظروف شبه القاتلة الناتجة عن طرق الحفظ يمكن أن تحفز الانتقال الأفقي للبلازميدات التي تحتوي على جينات AMR [38]. حتى القضاء التام على البكتيريا عن طريق العلاجات المميتة لا يضمن عدم انتقال الـ AMR، لأن DNA المتحرر من الخلايا المتحللة لا يزال يمكن نقله، من خلال عملية التحول إلى الكائنات الحية الدقيقة الحية (المسببة للأمراض أو النكاثرة) على الأطعمة أو في الجهاز الهضمي البشري. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يدفع الإجهاد البيئي الناتج عن هذه التقنيات مسببات الأمراض للتكيف مع البيئة المجهدة من خلال استحضار التعبير عن جينات المقاومة، ونتيجة لذلك، تعزيز قدرة المقاومة والتغيرات في الضراوة والعدوى بين السكان [39] على الرغم من الدراسات القليلة التي أجريت حتى الآن. فقد ثبت أن الإجهاد تحت المائي الناتج عن الظروف الحرارية والحمضية والملحية يمكن أن يؤثر في مقاومة النمط الظاهري [14] على سبيل المثال، هناك بيانات تشير إلى أن درجات الحرارة المرتفعة تحت القاتلة يمكن أن تقلل من وجود المقاومة المظهرية بينما ترتبط زيادته بتركيز الملح أو انخفاض درجة الحموضة إلى حد ما [38].

دور بكتيريا حمض اللاكتيك في انتقال المكروبات المقاومة للمضادات:

لبكتيريا حمض اللاكتيك دور مهم في صناعة العديد من المنتجات الغذائية لذا فإن عمليات التخمير التي تتم في الأطعمة مثل العمليات التكنولوجية أو تلك التي تحدث بشكل طبيعي هي أيضًا جانب رئيسي في انتقال المقاومة. يمكن أن تعمل بكتيريا حمض اللاكتيك (LAB)، وهي واحدة من أكثر الكائنات الحية الدقيقة شيوعًا في الأطعمة، وتستخدم على نطاق واسع كبادئ لمنتجات غذائية معينة (الزبادي والجبن واللحوم الجافة، وما إلى ذلك) كخزانات لجينات AMR مماثلة لتلك الموجودة في مسببات الأمراض السريرية ومن ثم تتسبب في انتشار جينات المقاومة للبكتيريا المسببة للأمراض المنقولة بالغذاء [19],[40]. مثلاً، تم الكشف عن جينات مقاومة للنتراسيكلين والإريثروميسين والفانكوميسين التي تم العثور عليها في الأنواع البكتيرية السريرية في أنواع

(Mathur and) *Lactobacillus* sp. و *Lactococcus lactis* المعزولة من منتجات اللحوم والحليب المخمرة (Singh, 2005 . إلى جانب ذلك، كشفت بعض البكتيريا البشرية المتشابهة عن وجود محددات AMR داخل الجينومات الخاصة بها، ومن ثم فإنها تُظهر AMR الجوهريّة [41]. من بين LAB المعزولة من الأطعمة المخمرة، كانت جينات المقاومة القابلة للتحويل نادرة [42] ومعظمها المكورات المعوية. وجد أن لديها مقاومة للمضادات الحيوية، وخاصة بالنسبة للفانكوميسين على الرغم من أن مقاومة الكلورامفينيكول والإريثروميسين لوحظت أيضًا [43]. لذلك يمكن أن يشكل وجود جينات AMR في المزارع البادئة و / أو المساعدة و / أو البروبيوتيك التي يتم إضافتها عمدًا في أثناء معالجة أغذية الحيوانات خطرًا كبيرًا على زيادة الأمراض المنقولة بالغذاء التي لا تمكن معالجتها بالمضادات الحيوية الحالية [14].

اساليب مكافحة التهديد المتزايد للممرضات المقاومة للعديد من الادوية:

ان وجود الممرضات المقاومة للعديد من الادوية MDR في الاغذية ذات الاصل الحيواني ممكن ان ينتج غذاء "أمنًا" في المستقبل. يُقترح أخذ منظور واحد للصحة لمعالجة مشكلة المقاومة للعديد من المضادات الميكروبات، مع الأخذ في الاعتبار سلسلة الغذاء بوصفها عاملاً أساسياً للتقليل والسيطرة على انتقال المقاومة [44],[45]. لذلك فالتغييرات المطلوبة في المقام الأول في الإنتاج الحيواني والنباتي، عن طريق تطبيق الممارسات الزراعية الجيدة (GAP)، وبعد ذلك في صناعة الأغذية الحيوانية في طريقة إنتاج وتخزين ومعالجة وتوزيع الأغذية ذات الأصل الحيواني. يزيد انتقال FPA-human لـ AMR من ضغط الاستخدام المضاد للميكروبات في تلك الحيوانات. لذلك فإن الاستخدام الحذر لمضادات الميكروبات في تربية الحيوانات وإجراءات التحكم التي تستهدف جميع الأطعمة ذات الأصل الحيواني طوال مدة المعالجة هي استراتيجيات التدخل الفعالة الرئيسية لمنع انتقال البكتيريا المقاومة من الأطعمة إلى البشر والعكس بالعكس [46]، إضافة لذلك، يجب أن تبنى الجهود المبذولة لمنع مثل هذا التحدي أيضًا على تطبيق الإدارة الفعالة لسلامة الأغذية، بما في ذلك ممارسات التصنيع الجيدة (GMP) والممارسات الصحية الجيدة (GHP) في أثناء الإنتاج وبين عمال صناعة الأغذية الذين يحملون السلالات المقاومة، حتى الانتقال من شخص لشخص يمكن ان يقلل من انتشار هذه مسببات الأمراض في قطاع الأغذية الحيوانية [12],[16].

يُقترح أيضًا استخدام مزارع الحماية الحيوية بوصفها بديلاً مستداماً للمضادات الحيوية في الإنتاج الحيواني [47]. يرجع التأثير العدائي لـ LAB، بوصفها مواد حافظة بيولوجية، بشكل أساسي إلى انخفاض قيم الأس الهيدروجيني في الأطعمة بالإضافة إلى النشاط المضاد للبكتيريا للأحماض العضوية أو البيبتيدات (البكتيريا) والمواد المثبطة الشبيهة بالجراثيم (BLIS)، والتي يمكن استغلالها ضد الأمراض المنقولة بالغذاء ومسببات الأمراض [48]. ومع ذلك، ينبغي توخي الحذر بشكل خاص لتقليل الدور المحتمل لـ LAB بوصفها ناقلاً أو نواقل للجينات AMR القابلة للتحويل في أنظمة الغذاء البيئي. لذلك، يجب أن يستند اختيار الأنواع البكتيرية التي

تتم إضافتها عمدًا إلى الأطعمة على مبدأ معترف به بشكل عام على أنه آمن (GRAS) ومدعوم بدراسة شاملة لخصائصها الكيميائية الحيوية والوراثية من أجل تحديد وجود جينات AMR أو إمكانية عملها بشكل ناقلات. تواجه الاستراتيجيات المصممة لمكافحة هذا التهديد المتزايد لمسببات الأمراض المقاومة للعديد من الأدوية، تحديدًا خاصًا حيث يوجد انتشار سريع لجينات المقاومة بين البكتيريا. لا يمكن منع نشر جينات مقاومة المضادات الحيوية إلا عن طريق الوعي المستمر للأشخاص العاملين في قطاعي الزراعة والأغذية، والممارسات الصحية والنظافة الصحية المستدامة [7].

ملاحظات ختامية:

المضادات الحيوية هي أدوية قوية عادة ما تكون آمنة في علاج الأمراض الميكروبية في FPA لتحسين صحة الحيوانات ورفاهها. ومع ذلك، يمكن أن يؤدي الاستخدام العشوائي للمضادات الحيوية إلى تطوير مقاومة للمضادات الحيوية في الكائنات الحية الدقيقة الحيوانية. نظرًا للارتباط بين استخدام المضادات الحيوية في FPA وحدث أمراض مقاومة للمضادات الحيوية في البشر عبر السلسلة الغذائية، يجب تعزيز استراتيجية حكيمة فيما يتعلق باستخدام المضادات الحيوية تحت إشراف بيطري فقط في FPA. بدلاً من "مضخم AMR"، نقترح أن السلسلة الغذائية يمكن أن تعمل مُعدِّلاً "المقاومة" لتقليل ظهور الكائنات الدقيقة المقاومة للدوية عن طريق التحكم في عمليات اعداد الطعام بشكل صحيح. ومع ذلك، هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتحديد الحاجة إلى مزيد من البحث لتحديد كل من الآليات التي ينطوي عليها انتقال المقاومة وظروف تجهيز الأغذية وتخزينها التي تعد مهمة في التخفيف من حدتها. بعد ذلك، وعلى هذا الأساس، قد يتم تصميم برامج التحكم القوية وتنفيذها لمنع نشر جينات AMR بين البكتيريا على طول السلسلة الغذائية. يجب أن يركز الأساس العلمي لتطوير استراتيجيات التخفيف هذه على مخطط MRA، حيث يمكن تحديد عوامل الخطر وطرق الانتقال بناءً على مجموعة البيانات الجينومية ونتائج علم الأحياء الدقيقة التنبؤية.

Conflict of Interests.

There are non-conflicts of interest .

References

- 1- L. B. Rice, "Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens", no ESKAPE. *J. Infect. Dis.* 197, PP.: 1079–1081, 2008. 10.1086/533452, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 2- J. N. Pendleton, S. P. Gorman and F. G. Brendan, "Clinical relevance of the ESKAPE pathogens", *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 11, PP.: 297–308, 2013. 10.1586/eri.13.12 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 3- S. Santajit and N. Indrawattana, "Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens", *Biomed. Res. Int.* 2475067:8, 2016. 10.1155/2016/2475067 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 4- J. A. Al-Tawfiq, R. Laxminarayan and M. Mendelsone , "How should we respond to the emergence of plasmid-mediated colistin resistance in humans and animals" *Int. J. Infect. Dis.* 54, PP.:77–84, 2017. 10.1016/j.ijid.2016.11.415, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 5- A. U. Khan, L. Maryam and Zarrilli R., "Structure, genetics and worldwide spread of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM): a threat to public health" *BMC Microbiol.* 17, PP.: 98-101, 2017. 10.1186/s12866-017-1012-8 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 6- Al-Tawfiq J. A., Laxminarayan R., Mendelsone M. (2017). How should we respond to the emergence of plasmid-mediated colistin resistance in humans and animals, *Int. J. Infect. Dis.* 54, 77–84. 10.1016/j.ijid.2016.11.415, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 7- Centers for Disease Control, "National nosocomial infections surveillance system report-data summary from January 1992 through June 2004", *Am. J. Infect. Control* 32, PP.: 470–485, 2004. 10.1016/S0196655304005425 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 8- Centers for Disease Control, "Antibiotic resistance threats in the United States", <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (Accessed January 2019).
- 9- EARS-Net, "Surveillance of antimicrobial resistance in Europe Publication series: antimicrobial resistance surveillance in Available Europe", PP.: 1124-1128, 2018. at https://ecdc.europa.eu/en/publications_data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018 (Accessed December 2018).
- 10- D. A. Barber, G. Y. Miller and P. E. McNamara, "Models of antimicrobial resistance and foodborne illness: examining assumptions and practical

- applications", *J. Food Prot.* 66, PP.:700–709, 2003. 10.4315/0362-028X-66.4.700, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 11- D. Muloi, M. J. Ward, A. B. Pedersen, E. M. Fèvre, M. E. J. Wool house and B. A. D. van Bunni, "Are food animals responsible for transfer of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* or their resistance determinants to human populations? A systematic review", *Foodborne Pathog. Dis.* 15, PP.: 467–474, 2018. 10.1089/fpd.2017.2411, PMID: [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 12- J. H. Lee, "Methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from major food animals and their potential transmission to humans. *Appl. Environ. Microbiol.* 69, PP.: 6489–6494, 2003. 10.1128/AEM.69.11.6489-6494.2003, PMID: [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 13- E. Likotrafiti, E. A. Oniciuc Prieto, J. A. Santos, S. L. Opez and A. Alvarez-Ord, "EU-FORA SERIES 1 risk assessment of antimicrobial resistance along the food chain through culture-independent methodologies", *EFSA J.* 16, PP.: 160811, 2018. 10.2903/j.efsa.2018.e160811 [CrossRef] [Google Scholar]
- 14- C. Verraes, S.V. Boxstael, E.V. Meervenne, E.V. Coillie, P. Butaye and B. Catry, "Antimicrobial resistance in the food chain: a review", *Int. J. Environ. Res. Public Health* 10, PP.: 2643–2669, 2013. 10.3390/ijerph10072643, PMID: [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 15- F. M. Aarestrup, "Veterinary drug usage and antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 96, PP.: 271–281, 2005. 10.1111/j.1742-7843.2005.pto960401.x, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 16- G. Normanno, M. Corrente, G. La Salandra, A. Dambrosio, N. C. Quaglia and A. Parisi, "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in foods of animal origin product in Italy", *Int. J. Food Microbiol.* 117, PP.: 219–222, 2007 10.1016/j.ijfoodmicro.2007.04.006, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 17- R. chrijver, M. Stijntjes, J. Rodríguez-Baño, E. Tacconelli, N. Babu Rajendran and A. Voss, "Review of antimicrobial resistance surveillance programmes in livestock and meat in EU with focus on humans. *Clin. Microbiol. Infect.* 24, PP.: 577–590, 2018. 10.1016/j.cmi.2017.09.013 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 18- T. P. Van Boeckel, C. Brower, M. Gilbert, B. T. Grenfell, S. A. Levin and T. P. Robinson, "Global trends in antimicrobial use in food animals", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112, PP.: 5649–5654, 2015. 10.1073/pnas.1503141112 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 19- D. L. Smith, A. D. Harris, J. A. Johnson, E. K. Silbergeld, J. Morris and G., Jr., "Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*

- 99, PP.: 6434–6439, 2002. 10.1073/pnas.082188899 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 20- E. K. Silbergeld, J. Graham and L. B. Price, "Industrial food animal production, antimicrobial resistance and human health", *Annu. Rev. Public Health* 29, PP.: 151–169, 2008. 10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090904, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 21- B. Callens, M. Cargnel, S. Sarrazin, J. Dewulf, B. Hoet and K. Vermeersch, "Associations between a decreased veterinary antimicrobial use and resistance in commensal *Escherichia coli* from Belgian livestock species (2011–2015)", *Prev. Vet. Med.* 157, PP.:50–58, 2018. 10.1016/j.prevetmed.2017.10.013, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 22- O. Nilsson, "Vancomycin resistant enterococci in farm animals - occurrence and importance", *Infect. Ecol. Epidemiol.* 2, 2012. 10.3402/iee.v2i0.16959, PMID: [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 23- A. Pruden, D. G. Larsson, A. Amézquita, P. Collignon and K. K. Brandt, "Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment", *Environ. Health Perspect.* 121, PP.: 878–885, 2013. 10.1289/ehp.1206446, PMID: [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 24- Durso L. M., Cook K. L. (2014). Impacts of antibiotic use in agriculture: what are the benefits and risks. *Curr. Opin. Microbiol.* 19, 37–44. 10.1016/j.mib.2014.05.019, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 25- European Food Safety Authority/European Centre for Disease Prevention, "The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016", *EFSA J.* PP.: 16, 272, 2018. [Google Scholar]
- 26- T. Kumar, N. K. Mahajan and N. K. Rakha, "Isolation and prevalence of *Salmonella* serovars from poultry in different parts of Haryana", *India. Anim. Sci.* 82, PP.: 557–560, 2012. [Google Scholar]
- 27- P. Mukherjee, T. Ramamurthy and M. K. Bhattacharya, "Campylobacter jejuni in hospitalized patients with diarrhea, Kolkata, India", *Emerg. Infect. Dis.* 19, PP.:1155–1156, 2013. 10.3201/eid1907.121278 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 28- S. M. Cahill, P. Desmarchelier, V. Fattori, A. Bruno and A. Cannavan, "Food and environmental protection sub-programme, joint FAO/IAEA division on nuclear techniques in food and agriculture global perspectives on antimicrobial resistance in the food chain", *Food Prot. Trends* 37, PP.:353–360, 2017. Available at: <http://www.foodprotection.org/files/food-protection-trends/sep-oct-17-cahill.pdf> (Accessed November 11, 2018). [Google Scholar]
- 29- P. C. Appelbaum, "The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*" *Clin. Microbiol. Infect.* 12, PP.:16–23, 2006. 10.1111/j.1469-0691.2006.01344.x, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- 30- A. M. Hammerum, C. H. Lester and O. E. Heuer, "Antimicrobial-resistant enterococci in animals and meat: a human health hazard Foodborne Pathogen", *Dis. 7*, PP.: 1137–1146, 2010. 10.1089/fpd.2010.0552, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 31- S. M. Donabedian, L. A. Thal, E. Hershberger, M. B. Perri and J. W. Chow, "Molecular characterization of gentamicin-resistant enterococci in the United States: evidence of spread from animals to humans through food", *J. Clin. Microbiol.* 41, PP.: 1109–1113, 2003. 10.1128/JCM.41.3.1109-1113.2003, PMID: [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 32- X. Liu, S. Geng, E. Wai-Chi Chan and S. Chen "Increased prevalence of Escherichia coli strains from food carrying bla_{NDM} and mcr-1-bearing plasmids that structurally resemble those of clinical strains, China, 2015 to 2017" *Euro Surveill.* 24, PP.:1800113, 2019. 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.13.1800113, PMID: [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 33- L. Yi-Yun, Y. Wang, T. R. Walsh, Y. Ling-Xian, R. Zhang and J. Spencer, "Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism mcr-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect. Dis.* 16, PP.:161–168, 2016. 10.1016/S1473-3099(15)00424-7 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 34- R. Capita and C. Alonso-Calleja, "Antibiotic-resistant bacteria: a challenge for the food industry", *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 53, PP.:11–48, 2013. 10.1080/10408398.2010.519837, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 35- N. Händel, J. M. Schuurmans, S. Brul and B. H. ter Kuile, "Compensation of the metabolic costs of antibiotic resistance by physiological adaptation in Escherichia coli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57, PP.: 3752–3762, 2013. 10.1128/AAC.02096-12, PMID: [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 36- S. Mathur and R. Singh, "Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria—A review", *Int. J. Food Microbiol.* 105, PP.: 281–295, 2005. 10.1016/j.ijfoodmicro.2005.03.008, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 37- C. H. Lester, N. Frimodt-Moller, T. L. Sorensen D. L. Monnet and A. M. Hammerum, "In vivo transfer of the vanA resistance gene from an Enterococcus faecium isolate of animal origin to an E. faecium isolate of human origin in the intestines of human volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50, PP.: 596–599, 2006. 10.1128/AAC.50.2.596-599.2006, PMID: [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 38- M. A. S. McMahon, J. Xu, J. E. Moore Blair and D. A. McDowell, "Environmental stress and antibiotic resistance in food-related pathogens", *Appl. Environ. Microbiol.* 73, PP.: 211–217, 2007. 10.1128/AEM.00578-06 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 39- N. Horn and A. K. Bhunia, "Food-associated stress primes foodborne pathogens for the gastrointestinal phase of infection", *Front. Microbiol.* 9, PP.: 1960–1962,

2018. 10.3389/fmicb.2018.01962 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 40- A. E. van den and E. E. B. Stobberingh, "Epidemiology of resistance to antibiotics: links between animals and humans", *Int. J. Antimicrob. Agents* 14, PP.: 327–335, 2000. 10.1016/S0924-8579(00)00145-X, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 41- G. Cox and G. D. Wright, "Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int. J. Med. Microbiol.*", 303, PP.: 287–292, 2013. 10.1016/j.ijmm.2013.02.009, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 42- European Food Safety Authority, "Scientific opinion of the panel on biological hazards on a request from the European food safety authority on foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard", *EFSA J.* 765, PP.: 1–87, 2008. [Google Scholar]
- 43- M. Teuber, L. Meile and F. Schwartz, "Acquired antibiotic resistance in lactic acid bacteria from foods", *J. Microbiol.* 76, PP.: 115–137, 1999. [PubMed] [Google Scholar]
- 44- European Commission, "One health action plan against antimicrobial resistance", PP.: 118-129, 2017. Available at: http://ec.europa.eu/health/amr/antimicrobial-resistance_en (Accessed January 2018).
- 45- World Health Organization, "Antimicrobial resistance", WHO fact sheets. Available at: www.fao.org/publications (Accessed November 11, 2018).
- 46- K. Muaz, M. Riaz, S. Akhtar, S. Park and A. Ismail, "Antibiotic residues in chicken meat: global prevalence, threats, and decontamination strategies: a review", *J. Food Prot.* 81, PP.: 619–627, 2018. 10.4315/0362-028X.JFP-17-086, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 47- P. Castellano, M. Pérez Ibarreche, M. Blanco Massani, C. Fontana and G. M. Vignolo, "Strategies for pathogen biocontrol using lactic acid bacteria and their metabolites: a focus on meat ecosystems and industrial environments. *Microorganisms.*", 5, PP.: 1–25, 2017. 10.3390/microorganisms5030038 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 48- A. Gálvez, H. Abriouel, N. Benomar and R. Lucas, "Microbial antagonists to food-borne pathogens and biocontrol", *Curr. Opin. Biotechnol.* 21, PP.: 142–148, 2010. 10.1016/j.copbio.2010.01.005, PMID: [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]